

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 juin 2014

NaF METATRACE 2000 MBq/ml, solution injectable

B/1 flacon en verre, 10mL (CIP : 34009 585 676 3 6)

Laboratoire PETNET SOLUTIONS

DCI	fluorure de sodium (^{18}FNa)
Code ATC (2013)	V09IX06 (Autres radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour détection de tumeur)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Le fluorure (^{18}F) de sodium est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP après injection de NaF MetaTrace est indiquée comme examen d'imagerie fonctionnelle des pathologies où une altération de l'activité ostéoblastique est recherchée. L'indication de la TEP au fluorure (^{18}F) de sodium été plus particulièrement documentée dans les circonstances suivantes : • Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte • Aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives ; • Chez l'enfant : aide à la détection de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	07/11/2013 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier prescription réservée aux spécialistes autorisés radiopharmaceutiques

Classification ATC	2013	
	V	Divers
	V09	Radiopharmaceutiques à usage diagnostique
	V09I	Détection de tumeur
	V09IX	Autres radiopharmaceutiques à usage diagnostique pour détection de tumeur
	V09IX06	fluorure de sodium (¹⁸ FNa)

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité NaF METATRACE 2000 MBq/ml, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le fluorure de sodium, principe actif de NaF METATRACE, est un produit radiopharmaceutique fluoré destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le fluorure (¹⁸F) de sodium est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

La TEP après injection de NaF METATRACE est indiquée comme examen d'imagerie fonctionnelle des pathologies où une altération de l'activité ostéoblastique est recherchée.

L'indication de la TEP au fluorure (¹⁸F) de sodium été plus particulièrement documentée dans les circonstances suivantes :

- Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte
- Aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives ;
- Chez l'enfant : aide à la détection de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance. »

04 POSOLOGIE

Adultes et sujets âgés

L'activité habituellement recommandée chez l'adulte d'environ 70 kg est de 370 MBq (l'activité sera adaptée selon la masse corporelle, le type de machine TEP/TDM utilisée et le mode d'acquisition des images et pourra varier entre 100 et 400 MBq) et est administrée par injection intraveineuse directe uniquement.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

L'utilisation chez les enfants et les adolescents doit être précédée d'une évaluation soigneuse des avantages et risques.

L'activité à administrer chez l'enfant ou l'adolescent peut se calculer de la façon suivante, selon les recommandations du groupe de travail sur la pédiatrie de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (EANM) en multipliant l'activité minimale par le coefficient de la masse corporelle figurant dans la table ci-dessous.

$A \text{ [MBq]}_{\text{Administré}} = \text{activité minimale} \times \text{Coefficient}$

Le mode d'acquisition TEP 3D est vivement recommandé, et la formule est la suivante: Activité administrée [MBq] = 14 x facteur multiplicatif (figurant dans la table ci-dessous), activité minimale = 14MBq

Au cas où seul le mode d'acquisition TEP 2D est disponible, la formule est la suivante: Activité administrée [MBq] = 25,9 x facteur multiplicatif (figurant dans la table ci-dessous), activité minimale = 26MBq

Poids [kg]	Coefficient	Poids [kg]	Coefficient	Poids [kg]	Coefficient
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Mode d'administration

L'activité de fluorure (¹⁸F) de sodium doit être mesurée à l'aide d'un activimètre immédiatement avant injection.

L'injection doit être réalisée strictement par voie intraveineuse afin d'éviter l'irradiation résultant d'une extravasation locale, ainsi que des artéfacts d'imagerie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CISNAF (fluorure de sodium) Laboratoire CIS BIO International	Recherche des métastases osseuses dans les cancers prostatiques, sein et poumon	22/09/2010	Important	ASMR IV (mineure) par rapport à la scintigraphie au technétium dans la détection des métastases osseuses des cancers du poumon, de la prostate et du sein	Oui
IASOFLU (fluorure de sodium) Laboratoire IASON GMBH	Détection et localisation des métastases osseuses dans cancers prouvés, Diagnostic de douleur dorsolombaire Détection lésions osseuses chez l'enfant maltraité	9/03/2011	Important dans l'indication « détection et localisation des métastases osseuses » et insuffisant dans les autres indications	ASMR V	Oui

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Les études présentées dans le dossier sont issues de données bibliographiques. Ces mêmes études ont servi à la constitution du dossier d'AMM.

6.1.1 Indications en cancérologie

L'utilisation du Fluorure de sodium comme produit utilisé dans la TEP pour la détection de lésions d'origine cancéreuse a été étudiée dans 5 études comparant le Fluorure de Sodium (^{18}FNa) à un bisphosphonate ($^{99\text{mTc}}$). Ce marqueur constitue le meilleur comparateur, les autres produits radiopharmaceutiques, fluodésoxyglucose (^{18}F), fluorodopa (^{18}F), fluorocholine (^{18}F) n'étant pas spécifiquement indiqués dans la détection des lésions osseuses (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Comparaison des performances techniques entre TEP au fluorure de sodium (^{18}FNa) et gamma scintigraphie aux bisphosphonates marqués au technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Référence de l'étude Année	Objectifs Méthodologie	Traitements comparés Posologies Durée de traitement Effectifs par groupe (randomisés et analysés)	Caractéristiques de la population incluse	Critère de jugement principal (I) et critères secondaires (II) les plus pertinents	Résultats d'efficacité sur le critère principal (et les critères secondaires les plus pertinents)
Schirrmeister ¹ 1999 A	Détection des métastases osseuses de cancers de la prostate, de la thyroïde (stade III ou IV) et du poumon.	Comparaison des performances de la TEP ^{18}FNa et de la scintigraphie des os (SO planaire)	Cancer de: Prostate : N=20 Thyroïde : N=19 Poumon : N=5	(I) Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) globales des 2 méthodes (II) Aire sous la courbe	Se TEP F Na 15/15=100% SO 13/15=87% Sp TEP F Na 29/29=100% SO 20/29=69% Aire sous la courbe TEP F Na 0,99 SO 0,64, p<0,05
Schirrmeister ² 1999 B	Détection des métastases osseuses de cancer du sein L'examen de référence a été un panel d'exams diagnostiques	Comparaison des performances de la TEP ^{18}FNa et de la scintigraphie des os (SO planaire) au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate	Cancer du sein : N=34 Age moyen = 52 ans [37-75]	(I) Sensibilité et spécificité des 2 méthodes (II) Aire sous la courbe	Se TEP F Na 17/17=100% SO 11/17=65% Sp TEP F Na 17/17=100% SO 12/17=70% Aire sous la courbe TEP F Na 1,00 SO 0,82, p<0,05
Hetzel ³ 2003	Détection des métastases osseuses vertébrales de cancer du poumon	Comparaison des performances de la TEP ^{18}FNa et de la scintigraphie des os (SO planaire et TEMP)	Cancer du poumon N=103 72 hommes et 31 femmes Age moyen= 62 ans [38-81]	(I) Sensibilité des 3 méthodes (II) Aire sous la courbe	Se TEP F Na 28/33=85% SO 17/33=52% SO TEMP 26/33=79% Aire sous la courbe TEP F Na 0.99 SO 0,77 SO TEMP 0,87, p<0.005

¹ Schirrmeister H [1999A], Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kuhn T, Kreienberg R, Messer P, Nussle K, Elsner K, Glatting G, Trager H, Neumaier B, Diederichs C, Reske SN. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. J Clin Oncol 1999; 17: 2381-89.

² Schirrmeister H [1999B], Guhlmann A, Elsner K, Kotzerke J, Glatting G, Rentschler M, Neumaier B, Trager H, Nussle K, Reske SN. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus ^{18}F PET. J Nucl Med 1999; 40: 1623-9.

³ Hetzel M, Arslanemir C, König HH, Buck AK, Nussle K, Glatting G, Gabelmann A, Hetzel J, Hombach V, Schirrmeister H. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness, and impact on patient management. J Bone Miner Res 2003; 18: 2206-14.

					TEP F Na 10/103=9,7% SO TEMP 8/103=7,8%
Even-Sapir ⁴ 2006	Détection des métastases osseuses de cancer de la prostate	Comparaison des performances de la TEP ¹⁸ FNa et de la scintigraphie des os (SO planaire) et TEMP (médronate de technétium)	Cancer de la prostate : N=44 Age moyen : 71,6 ans	(I) Sensibilité et spécificité des 3 méthodes	Se TEP F Na 23/23=100% SO 13/23=57% SO TEMP 18/23=78% Sp TEP F Na 21/21=100% SO 12/21=57% SO TEMP 14/21=67%
Beheshti ⁵ 2008	Détection des métastases osseuses de cancer de la prostate	Comparaison des performances de la TEP ¹⁸ FNa et de la TEP F Fluorocholine (FCH)	Cancer de la prostate : N=38 hommes 321 sites Cancer de la prostate confirmé par biopsie. Age moyen des patients : 69 ans	(I) Sensibilité et spécificité des 2 méthodes (II) Impact sur la prise en charge	Se TEP F Na 81% TEP FCH 74% , p=0,12 NS Sp TEP F Na 93% TEP FCH 99%,p=0,01 Pas de modification de prise en charge thérapeutique entre les 2 groupes.

⁴ Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer : 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view TEMP, 18F-Fluoride PET, and 18F-Fluoride PET/CT. J Nucl Med 2006; 47: 287-97.

⁵Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, Broinger G, Stoiber F, Fogelman I, Langsteger W. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by F-18 fluorocholine and F-18 fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1766-74.

Les études de Krüger et al.⁶ et de Yen et al.⁷, ne sont pas présentées dans ce document, le laboratoire n'ayant fourni aucun descriptif de ces études, ni de leur méthodologie, ni de leur plan d'analyse statistique.

6.1.2 Indications hors cancérologie

Les études évaluant l'efficacité diagnostique de la TEP versus imagerie conventionnelle dans le dépistage de pathologies non malignes ont inclus 15 à 94 patients selon les études. Trois études ont été réalisées chez des patients atteints de douleurs dorsolombaires et une étude rétrospective a concerné la détection des fractures infantiles liées à la maltraitance. Les résultats sont présentés dans le **tableau 2**. Ces études, réalisées dans l'indication « aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives » n'ont été comparatives que pour deux d'entre elles. Les résultats sont présentés en termes de taux de détection. Chez l'enfant, pour l'aide au dépistage de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance, l'étude présentée n'a inclus que 22 patients.

⁶ Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:1807-12.

⁷ Yen RF, Chen CY, Cheng MF, et al. The diagnostic and prognostic effectiveness of F-18 sodium fluoride PET-CT in detecting bone metastases for hepatocellular carcinoma patients. Nucl Med Commun. 2010;31: 637-45.

Tableau 2 : Impact du fluorure du sodium-(18FNa) sur la détection des lésions non cancéreuses

	Indications et nombre de patients		Imagerie	Critère de jugement	Impact sur la prise en charge	Evolution
Drubach 2010 ⁸	Enfant maltraité < 2 ans	22	PET ¹⁸ FNa radiographies	Taux de détection de lésions : 85% 72%	Non précisé	Non disponible
Lim 2007 ⁹	Douleur dorsolombaire chez les sujets jeunes 4-26 ans	94	PET ¹⁸ FNa	Taux de détection 52/94=55%	Non précisé	Non disponible
Ovadia 2007 ¹⁰	Douleur dorsolombaire chez les adolescents (9-19 ans)	15	PET/CT ¹⁸ FNa	Taux de détection 10/15=67% 0% (imagerie conventionnelle)	9/15=60%	10 patients ayant des résultats positifs à la TEP ont inclus 4 cas de spondylolisthésis, 3 fractures, 2 ostéomes ostéoïdes, 1 ostéite, 1 sacroiléite et 2 hernies discales. Il n'y avait plus de douleur chez aucun patient après prise en charge guidée par TEP
Gamie 2009 ¹¹	Douleur dorsolombaire	67 42/67 sans traitement chirurgical 25/67 après intervention chirurgicale sur le rachis	PET/CT FNa imagerie conventionnelle	Groupe A : pas d'opération chirurgicale Se=37/42=88% Total Se=56/67=84% Groupe B : Post-opératoire 19/25=76%	Non disponible	Non disponible

⁸ Drubach LA, Johnston PR, Newton AW, et al. Skeletal trauma in child abuse: detection with 18F-NaF PET. Radiology. 2010; 255: 173-81.

⁹ Lim R, Fahey FH, Drubach LA et al. Early experience with fluorine-18 sodium fluoride bone PET in young patients with back pain. J Pediatr Orthop. 2007; 27:277-82.

¹⁰ Ovadia D, Metser U, Lievshitz G, et al. Back pain in adolescents: assessment with integrated 18F-fluoride positron-emission tomography-computed tomography. J Pediatr Orthop 2007; 27: 90-93

¹¹ Gamie S, El-Maghraby T. The role of PET/CT in evaluation of facet and disc abnormalities in patients with low back pain using (18)F-Fluoride. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2008; 11: 17-21.

L'étude Strobel et al.¹², n'est pas présentée dans ce document, le laboratoire n'ayant fourni aucun descriptif de cette étude, ni de sa méthodologie, ni du plan d'analyse statistique.

06.2 Tolérance/Effets indésirables

Le Résumé des Caractéristiques du Produit stipule qu'aucun effet indésirable grave n'a été observé à ce jour.

Par ailleurs, il y est indiqué que l'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Cependant, l'expérience montre que, pour les examens diagnostiques en médecine nucléaire, la fréquence de ces effets indésirables est très faible en raison des faibles doses utilisées.

06.3 Résumé & discussion

Les performances de la TEP/TDM après administration de fluorure de sodium (¹⁸FNa) ont été supérieures pour la détection et la localisation de métastases osseuses à celles de l'examen de référence, la gamma-scintigraphie à l'aide des bisphosphonates marqués au technétium-99m dans 5 études publiées ayant inclus entre 34 et 103 patients. La sensibilité de la spécialité IASOfu a varié de 81% à 100% (vs 52 à 87% pour le comparateur) et la spécificité de 93% à 100% (vs 57 à 70% pour le comparateur). Le nombre restreint de patients inclus dans les études s'explique par des contraintes liées à leur réalisation (disponibilité limitée des machines, difficulté à réaliser plusieurs examens diagnostiques irradiants chez un même patient,...).

Cependant, il est regrettable que ces études n'aient pas présenté le résultat de la valeur prédictive positive et de la valeur prédictive négative puisque ces indicateurs permettent de connaître la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif et la probabilité que la maladie soit absente lorsque le test est négatif. Ces valeurs sont très utiles pour l'évaluation de l'utilisation de l'examen en pratique par le clinicien.

Il est également regrettable que les rapports de vraisemblance (LR=Likelihood ratios) n'aient pas été présentés non plus dans ces études car il s'agit de paramètres quantifiant l'apport du test lors de son utilisation en clinique, ils représentent le rapport entre la probabilité d'avoir un résultat donné de l'examen chez les sujets ayant des métastases osseuses et chez les sujets n'en ayant pas.

Quatre études ayant inclus entre 15 et 94 patients ont évalué la TEP sur les douleurs dorsolombaires et la maltraitance infantile. Compte tenu du faible nombre de patients inclus, et que dans 2/4 études la sensibilité et la spécificité des performances diagnostiques n'ont pas été évaluées, il est difficile de tirer des conclusions de ces études.

S'agissant d'un médicament diagnostique, le fluorure (¹⁸FNa) n'a pas directement d'effet sur la qualité de vie ou la survie.

Les effets indésirables de la technique dans son ensemble sont liés aux radiations ionisantes et semblent peu fréquents compte-tenu des faibles activités utilisées.

L'utilisation de ce produit nécessite une radioprotection.

¹² Strobel K, Fischer DR, Tamborrini G, et al. (18)F-Fluoride PET/CT for detection of sacroiliitis in ankylosing spondylitis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 37 (9): 1760-5.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le bilan d'extension initial des cancers du poumon, de la prostate et du sein comprend une scintigraphie osseuse à la recherche de métastases, au moins dans les formes avancées lors du diagnostic, car il s'agit de cancers ostéophiles. Lors du suivi, la recherche de métastases osseuses doit être motivée en particulier par l'apparition de douleurs osseuses ou l'augmentation de la concentration du marqueur tumoral (ACE, CA 15.3, PSA). Il n'est pas prévu de pratiquer délibérément les deux examens successivement (scintigraphie et TEP au fluorure (18F) chez le même patient, même s'il est acceptable dans certains cas, et après discussion, qu'une TEP au fluorure (18F) soit réalisée afin de préciser une image suspecte en scintigraphie du squelette. La découverte d'une métastase osseuse change le stade de la maladie et influe sur le traitement (annulation d'intervention chirurgicale curative et indication de chimiothérapie lors du bilan d'extension initial, hormonothérapie ou radiothérapie sur une localisation unique lors de la découverte durant le suivi ...).

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle ayant fait la preuve de son intérêt clinique principalement en cancérologie¹³. Le traceur le plus souvent utilisé est le fluorodésoxyglucose (18F) ou FDG18F¹⁴. Par ailleurs, un Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale a été élaboré par les sociétés savantes, les syndicats concernés avec le soutien de la Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection (DGSNR) et par la HAS¹⁵. Il aborde l'intérêt de la TEP.

La TEP au FDG est indiquée notamment dans le bilan préthérapeutique du cancer du sein, à la recherche de métastases à distance pour les formes évoluées et de mauvais pronostic, et dans la surveillance de cancer du sein à la recherche d'une récurrence pariétale, ganglionnaire ou de métastases (recommandations de grade B).

Pour le bilan d'extension métastatique, il n'existe pas de consensus quant aux examens à pratiquer (radiographie du thorax, échographie abdomino-pelvienne, scintigraphie osseuse, etc.). Ils sont donc prescrits en fonction de l'âge de la patiente, de son état général, du stade clinique de la maladie et en fonction des habitudes des équipes prenant en charge la patiente¹⁶.

La TEP au FDG est également indiquée dans le bilan d'extension du cancer broncho-pulmonaire (recommandations de grade B) et chez les patients éligibles à un traitement chirurgical, pour la détermination de l'extension locorégionale ou à distance¹⁷.

Pour le bilan d'extension du cancer prostatique, les examens d'imagerie ne sont réalisés que s'ils ont une incidence sur la prise en charge du patient et pour les tumeurs localisées selon le risque de rechute établi par la classification de D'Amico¹⁸ :

- chez les patients à risque faible : le bilan d'une atteinte ganglionnaire ou métastatique n'est pas indiqué.

¹³ NICE METHODS, EVIDENCE & GUIDANCE. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, February 2005

¹⁴ Standards, options et recommandations pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au fludésoxyglucose [18F] (TEP-FDG) en cancérologie. Fédération Nationale des Centres de lutte contre le Cancer ; février 2002

¹⁵ Evaluation et état des lieux de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie HAS ; 2005.

¹⁶ Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation Technologique HAS Mars 2010

¹⁷ ALD 30 - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer du poumon et mésothéliome pleural malin-HAS-INCA 2009

¹⁸ D'Amico A, Altschuler M, Whittington R, Kao G, Malkowicz SB, Wein A. The use of clinical parameters in an interactive statistical package to predict pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer., Clin Perform Qual Health Care 1993;1:219-22

- chez les patients à risque intermédiaire ou élevé : il peut comporter une scintigraphie osseuse, un scanner ou une IRM abdomino-pelvienne¹⁹.

La scintigraphie osseuse peut être réalisée par une gamma-scintigraphie en mode planaire ou tomographique (avec utilisation de bisphosphonates marqués au technétium-99m), ou par une TEP/TDM après administration de fluorure (18F) de sodium. Tout comme la scintigraphie, la TEP comporte désormais une acquisition « corps entier » et permet de visualiser l'ensemble du squelette en un seul examen. La TEP/TDM après administration de fluorure (18F) de sodium peut donc en principe remplacer la scintigraphie osseuse par gamma-scintigraphie, avec une meilleure qualité d'image.

Enfin, les conséquences de la pénurie récurrente en générateurs de 99mTc pourraient être évitées puisque le 18F est produit dans un cyclotron médical et non pas dans un réacteur nucléaire.

Place du fluorure (18F) de sodium dans la stratégie diagnostique :

La TEP après administration de NaF METATRACE peut en principe remplacer la scintigraphie osseuse par gamma-scintigraphie, avec une meilleure qualité d'image et l'avantage de ne pas nécessiter de réacteur nucléaire mais un cyclotron médical. Le délai de réalisation est plus court, il y a une meilleure quantification de la fixation du radiopharmaceutique pour la recherche des métastases osseuses dans les cancers de la prostate, du sein ou du poumon. Elle présente l'avantage de ne pas être réalisée avec des bisphosphonates (99mTc), ce qui évite la détérioration de la qualité d'image en cas de traitement par bisphosphonates et les incidents de tolérance qui ont été rapportés avec les bisphosphonates, même aux faibles doses utilisées en scintigraphie.

Dans deux des trois cancers ostéophiles cités (poumon et sein), la TEP après administration de FDG est également indiquée et vient logiquement avant la TEP au fluorure de sodium (18FNa), dans la mesure où elle permet de déceler également les localisations viscérales malignes mais aussi la plupart des métastases osseuses y compris au stade intramédullaire. La TEP au fluorure de sodium (18FNa) trouverait là sa place dans les cas difficiles, par exemple la suspicion de métastases osseuses ostéocondensantes.

¹⁹ HAS-INCA Guide ALD 30 - Cancer de la prostate-septembre 2008

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

08.1 Service Médical Rendu

- Détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte
- ▮ Le caractère de gravité de l'affection se définit selon les résultats de l'exploration.
- ▮ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans cette indication.
- ▮ Il existe des alternatives à ce produit : CISNAF et IASOFLU.
- ▮ La TEP au fluorure de sodium (^{18}FNa) est utilisée après la TEP au FDG et a sa place dans les diagnostics difficiles, par exemple la suspicion de métastases osseuses ostéocondensantes.

Intérêt de santé publique :

Les examens de tomographie par émission de positons (TEP) sont principalement indiqués dans la recherche de métastases et dans la surveillance des patients en cancérologie, notamment pour les cancers du sein, de la prostate et du poumon.

Le cancer métastatique est une pathologie dont le poids est important. L'amélioration du dépistage du cancer du sein fait partie des priorités retenues dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Au vu des données des essais cliniques, la TEP après administration de fluorure (^{18}F) de sodium a de meilleures performances diagnostiques que le comparateur, la gamma-scintigraphie réalisée à l'aide des bisphosphonates marqués au technétium- $^{99\text{m}}$. Cependant, en termes populationnels, l'amélioration de la prise en charge des patients n'a pas été démontrée.

En conséquence, il est attendu un impact faible de ce médicament sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NaF METATRACE est **important** dans l'indication : « détection et localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

- Aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives
- ▮ Le caractère de gravité de l'affection se définit selon les résultats de l'exploration.
- ▮ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité est non déterminé dans cette indication.
- ▮ Il existe une alternative à ce produit : IASOFLU.
- ▮ Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie diagnostique.

Intérêt de santé publique : La lombalgie se définit par des douleurs dans la partie basse de la colonne vertébrale. Dans 95% des cas, son origine est mal connue (pas d'anomalies identifiables sur les examens d'imagerie). La gravité est liée au passage à la chronicité (au-delà de 180 jours). La lombalgie est alors source d'incapacité et de handicap, d'altération de la qualité de vie et d'isolement social et professionnel. La lombalgie est notamment la première cause d'arrêt de travail²⁰. Dans d'une enquête réalisée en 2004, la prévalence de la lombalgie chronique a été estimée en France entre 7% et 8.5%²¹. Le poids des lombalgies chroniques est donc important. La réduction de la fréquence des lombalgies en population générale constituait un objectif de la loi de santé publique de 2004.

Les données disponibles (séries incluant au total 176 patients) sont insuffisantes pour permettre d'évaluer l'impact populationnel de NaF Metatrace sur l'identification des causes des lombalgies chroniques. De plus, aucun élément ne permet d'estimer l'amélioration de la prise en charge des patients lombalgiques dont le diagnostic étiologique a pu être établi avec l'aide de NaF Metatrace.

La spécialité NaF Metatrace ne répond pas au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de ce médicament sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NaF METATRACE est insuffisant dans l'indication : « Aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, quand les modalités conventionnelles d'imagerie ne sont pas contributives » pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

²⁰ Rapport du GTNDO. Paris : Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées ; 2003.

²¹ Leclerc A, Chastang JF, Ozguler A, Ravaud JF. Chronic back problems among persons 30 to 64 years old in France. Spine 2006 ; 31 (4) : 479- 84.

- Chez l'enfant : aide à la détection de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance
- ▮ Le caractère de gravité de l'affection se définit selon les résultats de l'exploration.
- ▮ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité est non déterminé dans cette indication.
- ▮ Il existe une alternative à ce produit : IASOFLU.
- ▮ Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique : le poids induit par les traumatismes intentionnels subis dans l'enfance est important. La prévention de la maltraitance de l'enfant est un des objectifs de la loi de santé publique de 2004 dont la reconduite a été proposée par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) en 2010. Le dépistage des traumatismes intentionnels survenant dans l'enfance constitue un besoin de santé publique.

Les données disponibles (une série de cas incluant 22 enfants) sont insuffisantes pour permettre d'évaluer l'impact populationnel de NaF Metatrace sur la détection des traumatismes intentionnels subis par l'enfant.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de ce médicament sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NaF METATRACE est insuffisant dans l'indication : « Chez l'enfant : aide à la détection de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance » pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

NaF METATRACE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à CISNAF ou IASOFLU dans la détection et la localisation des métastases osseuses en cas de cancer prouvé chez l'adulte.

08.3 Population cible

La TEP au ¹⁸F peut théoriquement remplacer la scintigraphie osseuse, qui est actuellement l'examen généralement pratiqué en cancérologie pour la recherche de métastases osseuses. D'après les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie, 1 325 patients ont eu une scintigraphie osseuse en 2010 et parmi eux, 682 (51 %) ont été identifiés avec une ALD 30 « tumeur maligne ». L'EGB permet d'évaluer la fréquence des actes de scintigraphie réalisés dans le secteur privé mais pas la fréquence des actes réalisés dans le secteur public.

Selon un rapport de l'InVS/IRSN, le nombre total d'actes de scintigraphie osseuse réalisés en France en 2007 a été estimé à 493 588 (secteur public et privé confondus).

En considérant que 51 % des scintigraphies osseuses sont réalisées dans le cadre d'une indication en cancérologie, ceci correspond à environ 250 000 scintigraphies osseuses par an.

La population cible théorique de la TEP au ¹⁸FNa est donc estimée à 250 000 actes par an.

En pratique, la TEP au ^{18}FNa ne concernera qu'un nombre limité de malades pour des raisons de disponibilité des machines TEP/TDM, de coût mais aussi parce que la TEP en oncologie s'effectue en priorité avec du FDG (notamment dans les cancers du poumon et du sein), la TEP au ^{18}FNa étant réservée aux cas difficiles (cf. place dans la stratégie thérapeutique). On ne peut, faute de données, estimer cette population.

En conséquences, la population cible de ce médicament est très inférieure à 250 000 patients.

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.
